

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623308>

Влияние кардарина на поведение крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии

М.Р. Субханкулов^{1, 2 *}, Д.С. Синяк¹, О.Е. Зубарева¹¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация;² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Эпилепсия — это тяжёлое нервно-психическое заболевание, характеризующееся развитием спонтанных рецидивирующих судорог и связанных с ними когнитивными, психоэмоциональными и социальными нарушениями. Несмотря на активно проводимые исследования, до 30% больных эпилепсией оказываются нечувствительными к существующим методам лечения, что доказывает необходимость разработки новых терапевтических средств. В последние годы в различных моделях нервной патологии активно исследуются нейропротекторные свойства агонистов рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR α , β/δ , γ) — ядерных транскрипционных факторов, участвующих в регуляции воспалительных сигнальных путей, вовлечённых в патогенез ряда нервно-психических расстройств, включая эпилепсию. Нейропротекторные свойства агонистов PPAR γ описаны в моделях эпилепсии, эффекты агонистов PPAR β/δ исследованы недостаточно.

Цель работы. Исследование способности агониста PPAR β/δ рецепторов кардарина нивелировать нарушения поведения, развивающиеся у крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.

Литий-пилокарпиновая модель является одной из лучших экспериментальных моделей человеческой височной эпилепсии. Введение пилокарпина вызывает у животных острые судороги, после чего следует латентный период, когда судороги не проявляются. Далее у животных развиваются спонтанные рецидивирующие судороги, что свидетельствует о развитии хронической фазы модели. Эпилепсию индуцировали введением пилокарпина крысам самцам Вистар в возрасте 7 недель через 24 часа после инъекции LiCl (127 мг/кг). Периферические эффекты пилокарпина купировали введением метилбромид-скополамина (1 мг/кг, внутривбрюшинно, за 1 час до пилокарпина). Пилокарпин вводили в дозе 20–40 мг/кг, дробно, по 10 мг/кг каждые полчаса до достижения судорог не ниже 4 стадии по шкале Racine. Кардарин вводили в дозе 2,5 мг/кг ежедневно внутривбрюшинно в течение 7 дней после пилокарпина, первая инъекция — через 24 часа после введения пилокарпина. Тестирование поведения производили в хроническую фазу модели через 2–2,5 месяца после введения пилокарпина в тестах «открытое поле» (исследовательское поведение, двигательная активность и уровень тревожности), «чужак-резидент» (коммуникативное поведение), «Y-образный лабиринт» (рабочая память) и «водный лабиринт Морриса» (кратковременная и долгосрочная пространственная память).

Показано, что нелеченные экспериментальные животные с височной эпилепсией отличаются повышенной вертикальной и горизонтальной двигательной активностью, а также тревожностью в тесте «открытое поле», снижением коммуникативной активности в тесте «чужак-резидент» и нарушением памяти в «Y-образном лабиринте» и «водном лабиринте Морриса». Кардарин ослаблял изменения вертикальной активности (стойка с упором) и уровня тревожности (количество актов груминга) в «открытом поле», нарушения краткосрочной памяти в «Y-образном лабиринте» и подавление коммуникативного поведения в тесте «чужак-резидент». Однако препарат не оказывал влияния на выживаемость крыс, динамику их веса тела, общую активность (длину пути, пройденного в «открытом поле») и на показатели обучения и долговременной памяти в «водном лабиринте Морриса».

Таким образом, введение кардарина частично нивелировало нарушения поведения, развивающиеся у крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.

Ключевые слова: височная эпилепсия; литий-пилокарпиновая модель; кардарин; поведение; социальная активность; тревожность; память.

Как цитировать:

Субханкулов М.Р., Синяк Д.С., Зубарева О.Е. Влияние кардарина на поведение крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 568–571. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623308>

Рукопись получена: 31.03.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-25-00480.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* М.Р. Субханкулов; адрес: Российская Федерация, 194223, Санкт-Петербург, пр-т Тореца, д. 44; e-mail: mar_sub@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623308>

The effect of cardarine on the behavior of rats in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy

M.R. Subkhankulov^{1, 2 *}, D.S. Sinyak¹, O.E. Zubareva¹¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation;² Peter the Great St. Petersburg Polytechnical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Epilepsy is a serious neuropsychiatric disorder characterized by the occurrence of spontaneous recurrent seizures and linked cognitive, psychoemotional, and social impairments. Objective research showed that up to 30% of epilepsy patients do not respond to current therapeutic interventions, necessitating the development of novel treatment options. In recent years, researchers actively studied the neuroprotective properties of peroxisome proliferator-activated receptor agonists (PPAR α , β/δ , γ). As nuclear transcription factors involved in inflammatory signaling pathways, PPARs play a role in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders, such as epilepsy. Various nervous pathology models were used for the investigations. The neuroprotective properties of PPAR γ agonists were reported in epilepsy models, whereas sufficient investigation into PPAR β/δ agonists' effects is lacking.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the PPAR β/δ receptor agonist cardarine in alleviating behavioral disruptions observed in rats exhibiting temporal lobe epilepsy in response to the lithium-pilocarpine model.

The lithium-pilocarpine model is considered one of the most effective experimental models for studying temporal lobe epilepsy in humans. Administration of pilocarpine in animals results in acute seizures, followed by a latent period devoid of seizures. Subsequently, spontaneous recurrent seizures appear, marking the chronic phase of the model. Epilepsy was induced in male Wistar rats that were 7 weeks old, through the administration of pilocarpine, 24 hours after being injected with LiCl (127 mg/kg). The peripheral effects of pilocarpine were negated through the use of methyl bromide-scopolamine (1 mg/kg, administered intraperitoneally 1 hour before pilocarpine). Pilocarpine was administered in fractional doses of 10 mg/kg, every half hour, until the seizures reached at least stage 4 on the Racine scale, with a dose range of 20–40 mg/kg. Following pilocarpine administration, Cardarine was administered intraperitoneally at a dose of 2.5 mg/kg daily for a period of 7 days, with the initial injection taking place 24 hours post-administration. Behavioral tests were conducted during the chronic phase of the model, 2–2.5 months after pilocarpine injection, using several tests, including the Open Field (to measure exploratory behavior, motor activity, and anxiety levels), the Intruder-Resident test (to measure communicative behavior), the Y-maze test (to measure working memory), and the Morris Water Maze (to measure spatial memory in the short and long term).

Untreated experimental animals with temporal lobe epilepsy exhibited heightened vertical and horizontal motor activity, increased anxiety in the Open Field test, reduced communicative activity in the Intruder-Resident test, and impaired memory in the Y-maze test and the Morris Water Maze. Cardarine reduced alterations in vertical movement (time of climbing) and anxiety levels (number of grooming behaviors) in the Open Field, hindered short-term memory in the Y-maze, and restrained communicative conduct in the Intruder-Resident test. However, the medication did not impact the rats' survival rate, body weight changes, overall activity (distance traveled in the Open Field), and damage to learning and long-term memory in the Morris Water Maze.

Thus, administration of cardarine partially neutralized behavioral disorders developing in rats in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy.

Keywords: temporal lobe epilepsy; lithium-pilocarpine model; cardarine; behavior; social activity; anxiety; memory.

To cite this article:

Subkhankulov MR, Sinyak DS, Zubareva OE. The effect of cardarine on the behavior of rats in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Genes & Cells*. 2023;18(4):568–571. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623308>

Received: 31.03.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This study was supported by grant No. 23-25-00480 of the Russian Science Foundation.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* M.R. Subkhankulov; address: 44 Thorez street, 194223 Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: mara_sub@mail.ru